

Topiramate의 인지기능에 대한 효과

이상암¹ · 김원주² · 김옥준³ · 주민경⁴ · 김상호⁵

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과학교실,¹ 연세대학교 의과대학 신경과학교실,²
포천중문의과대학교 신경과학교실,³ 한림대학교 의과대학 신경과학교실,⁴ 동아대학교 의과대학 신경과학교실⁵

The Effect of Topiramate on Cognition

Sang Ahm Lee, M.D.¹, Won-Joo Kim, M.D.², Ok Joon Kim, M.D.³, Min-Kyung Chu, M.D.⁴ and Sang-Ho Kim, M.D.⁵

Department of Neurology,¹ Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Department of Neurology,²
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Department of Neurology,³ College of Medicine, Pochon CHA University, Pocheon,
Department of Neurology,⁴ Hallym University College of Medicine, Chuncheon,
Department of Neurology,⁵ College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

Cognitive impairments are important to take into account in the management of patients with epilepsy. The importance of these effects varies between epilepsy syndromes and according to seizure type and frequency. Treatment with certain antiepileptic drugs can also lead to deterioration in cognitive functions.

Topiramate (Topamax[®]) is a structurally novel broad-spectrum antiepileptic drug (AED) with established efficacy as monotherapy or adjunctive therapy in the treatment of adult and pediatric patients. Cognitive adverse events have been reported in from 10% to 15% of patients treated with topiramate. Cognitive dysfunction associated with topiramate is generally mild to moderate in severity and primarily affects cognitive language and working memory. But it may

improve with slower titration and dosage adjustments. Difficulties in verbal fluency (i.e. word-finding ability) appear to be rather specific for topiramate and are rarely seen with other AEDs.

Cognitive side effects of topiramate may be related to changes in GABAergic activity in the cerebral cortex, notably in the frontal lobes. GABAergic dysfunction in the prefrontal cortex could lead to mental slowing and subsequent spread of this dysfunction to the dorsolateral areas, including Broca's area, could underlie impairments of language production. (J Korean Epilep Soc 2008;12(Supplement 1):61-66)

KEY WORDS: Epilepsy · Cognition · Topiramate.

서 론

간질환자에서 인지장애가 일반인에 비해 더 흔한 것은 이미 오래 전부터 잘 알려져 있는 사실이다. 인지(cognition)은 여러 다양한 환경에 적응하기 위하여 주위의 환경으로부터 얻어지는 정보를 이용하는 능력이라고 정의할 수 있다. 인지기능은 지각(perception), 기억(memory), 학습(learning), 주의력(attention), 경각(vigilance), 이해력(understanding), 및 해석(interpretation) 등 광범위한 정신과정(mental process)으로 구성된다.¹ 간질

환자에서의 인지장애는 다양한 원인에 의해 중복적으로 영향을 받아 초래된다. 그 중 가장 중요한 세 원인은 간질의 원인으로 작용하는 신경병리(neuropathologies), 발작 또는 발작간 신경방전(neuronal discharges), 그리고 항간질약(antiepileptic drugs, AEDs)의 부작용이다. AEDs가 인지기능에 미치는 영향을 파악하려 할 때, 나머지 두 원인에 의한 인지기능에 대한 악영향으로부터 항간질약의 효과만을 분리해 내는 것은 어렵다. 또한 인지기능은 환자의 전반적인 신체 및 정신 상태(예를 들면, 통증, 각성, 감각, 및 감정)에 따라 영향을 받는데, 항간질약이 이러한 요소에 작용함으로써 간접적으로 인지기능에 영향을 줄 수 있다.² 이는 기억력이나 주의력 같은 인지장애에 대한 환자의 주관적인 호소가 특정 인지기능보다 부작용의 다른 면을 반영할 수 있다는 것을 의미한다. 객관적인 신경심리검사를 하더라도 인지기능이 아닌 이러한 다른 면이 검사에 영향을 줄 수 있다.³

Received 16 September 2008

Accepted 25 October 2008

Corresponding author: Sang Ahm Lee, M.D., Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
E-mail: salee@amc.seoul.kr

여기에서는 topiramate의 인지장애에 대하여 지금까지 보고된 문헌을 고찰하고자 한다. Topiramate는 다양한 작용기전(예, 전위-의존 소디움 통로 차단, glutamate성 기전의 차단, GABA성 기전의 촉진)를 갖은 강력한 새로운 항간질약제이다.⁴ Topiramate는 중추신경계와 연관된 부작용, 즉 어지럼, 피로, 혼동, 졸음, 비정상적인 생각, 실조, 집중력 장애 등과 함께 인지장애를 초래하는 것으로 알려져 있다.⁵ 그러나, 이러한 인지장애의 어느 정도가 topiramate의 용량과 용량증량 속도와 관련되어 있는지는 확실하지 않다. 단어찾기 어려움(word finding difficulties)이 topiramate와 연관된 특이한 부작용으로 생각된다.^{6,7}

인지기능을 객관적으로 측정할 수 있는 가장 중요한 방법은 신경심리검사이다. 지난 수 십 년간 간질환자의 인지기능에 영향을 주는 요인, 즉 간질을 일으키는 뇌병변, 재발하는 발작, 항간질약의 부작용 등에 대한 많은 연구가 있었다. 그럼에도 불구하고, 항간질약이 인지기능에 어느 정도 영향을 미치는지, 중요한 항간질약들 간에 인지기능에 미치는 효과에 의미 있는 차이가 있는지 등은 아직도 해결되지 않고 있다.³ Vermeulen와 Aldenkamp³는 지난 25년간 수행된 89개의 연구결과를 검토하고, 과거의 연구가 항간질약이 인지기능에 미치는 부작용에 대한 질문에 만족할 만한 답변을 하고 있지 못하다고 결론지었다.³ 그들은 그 이유로 대부분의 연구가 연구디자인, 연구결과분석 등의 기본적인 연구방법 상의 문제를 지적하고 있다. 중요한 방법상의 문제를 보면, 연구에 포함되는 연구대상의 선택, 연구에 적용되는 신경심리검사, 연구 디자인, 통계분석 등이다.^{1-3,8} 우리가 topiramate 관련 인지장애를 보고한 인지기능에 관련된 연구논문을 볼 때 반드시 이러한 연구방법 상의 문제를 고려하여 연구결과를 해석 적용하여야 한다. 따라서 우선 인지기능 연구에서의 방법학적 문제점을 살펴보고, topiramate 관련 인지장애를 고찰하고자 한다.

인지기능 연구에서의 방법학적 문제점

첫째, 항간질약의 인지기능에 대한 효과를 조사하는 할 때에는 다양한 대상을 연구 목적에 따라 선정한다. 건강한 자원자, 새로 진단된 간질환자, 난치성 간질환자, 다양한 연령대의 환자, 그리고 지능이 다른 환자 등 많은 면에서 서로 다른 특성을 가진 연구대상이 있다. 이러한 이유 때문에, 한 대상군에서 얻은 결과를 일반화하거나 특성이 다른 대상군과 비교할 수 없다. 예를 들면, 건강한 자원자에서 시행한 연구는 비교적 연구기간이 짧기 때문에 장기

간 약물을 사용하는 임상 상황과 비교할 수 없다. 또한, 연구 대상을 선택하는데 있어서 표본추출바이어스(sampling bias)가 연구결과에 큰 영향을 미칠 수 있는데, 이는 특히 무작위 추출을 하지 않은 후향적 연구에서 문제가 된다. 예를 들면, 서로 다른 약물을 사용 중인 환자 사이에서 인지기능의 차이는 항간질약의 효과라기 보다는 두 환자군의 내재적 특성의 차이에 기인한 결과일 수 있다. Dodrill⁹은 valproic acid를 복용하고 있는 환자군에서 다른 약을 사용하고 있는 환자군에 비해 지능이 낮다는 것을 발견했는데, 이러한 지능의 차이는 이미 5년전 valproic acid를 사용하지 않았을 때부터 있었던 차이임을 발견하고, 이와 같은 선택오차(selection bias)의 중요성을 강조했다.⁹

둘째, 임상연구에서 사용되는 신경심리검사가 일률적이지 않았다. 서로 다른 많은 검사배터리가 사용되어 왔고, 검사의 시행 방법과 검사결과에 보고도 연구마다 서로 달랐다. 이러한 이유로, 각 연구를 서로 질적으로 비교분석하는 것이 불가능하다.¹⁰ 신경심리검사는 적당한 민감도를 가지고 예상되는 변화를 찾아낼 수 있는 검사종목을 선택하여 적절히 수행되어야 한다. 항간질약의 효과에 특히 민감한 검사에는 경각(vigilance), 주의력 분리(divided attention), 정신운동속도(psychomotor speed), 복합 눈-손 협조운동(complex eye-hand coordination), 기분(mood), 그리고 주관적 증상 등이 있다. 마지막 발작 후 검사를 시행하는 시기 설정과 검사를 반복했을 때의 학습 효과가 검사의 결과에 영향을 미칠 수 있다.

셋째, 연구디자인은 연구에서 방법론적 문제를 일으키는 가장 중요한 부분이다. 항간질약의 인지기능에 대한 효과를 연구하는 이상적인 디자인은 ‘발작이 없는 간질 환자에서 수개월간 항간질약을 변화시키지 않는 일정한 상태에서 무작위, 이중맹검, 위약-대조 단독요법’으로 시험약을 조사하는 것이다. 이제까지 이러한 완벽한 기준을 충족시키는 연구는 없었다. 많은 연구에서의 문제는 대조군이 없다는 점과 치료를 무작위로 선택하지 못했다는 점인데, 이러한 문제는 실제 임상 적용에서의 어려움과 윤리적인 이유에 주로 기인한다.³

넷째, 통계적인 주 문제는 연구의 대상 크기(sample size)를 결정하는데 있다. 대부분의 연구에서는 대상 환자수가 적어서 결과적으로 통계적 검증 능력(statistical power)을 보이지 못했다(type II error). 이는 ‘통계적 유의성이 없었다’는 결론이 사실상 잘못된 것 일 수 있다는 것을 의미한다. 즉, 대상 환자수가 많았으면 ‘통계적으로 유의성이 있다’라고 결론 날 것이 대상 환자수가 적

은 이유로 유의한 결론을 내지 못했다는 것이다. 다른 한편으로, 여러 관련요인을 교정하지 않고 다변량 분석을 하면, 잘못된 유의한 결과를 도출해 낼 수도 있다(Type I error).^{3,8}

Topiramate의 인지기능에 대한 임상연구

건강한 자원자에서의 임상시험

건강한 자원자에게 topiramate를 단기간 복용시켜 인지기능을 연구한 결과를 보면, topiramate는 인지장애, 예를 들면 정신운동 속도, 언어학습과 유지(verbal learning and retention), 주의력결핍, 언어유창성(verbal fluency)에서의 문제 등과 흔히 연관된다.¹¹⁻¹⁴ 한 연구에서는 topiramate와 연관된 인지장애가 일상생활 및 직업활동에 영향을 미칠 만큼 큰 부정적 효과를 보일 수 있다고 한다.¹⁴

Martin 등¹¹은 건강한 자원자에서 인지기능 연구를 하면서, topiramate를 gabapentin 및 lamotrigine과 비교하였다. 17명의 자원자를 3군으로 나누고, 하루에 평균 topiramate 2.8 mg/kg, gabapentin 17 mg/kg 또는 lamotrigine 3.5 mg/kg를 투여하였다. 인지검사와 Profile of Mood States (POMS)를 투약 전, 투약 후 3시간, 투약 후 2주 및 4주에 각각 측정하였다. 인지검사는 언어 유창성, 언어학습과 유지, 지속 주위력(sustained attention), and 정신운동 속도로 측정되었다. Topiramate를 투여 받은 군에서만 투약 후 3시간, 투약 후 2주 및 4주에 의미 있는 인지기능 저하가 관찰되었다. 이 연구는 적은 연구대상자 수, 사용약물 용량 결정, 짧은 검사 간격 등이 문제점으로 지적되었다.^{15,16}

Meador 등¹²은 topiramate와 lamotrigine의 인지 및 행동에 대한 효과를 47명의 건강한 성인 자원자에서 직접 비교 분석하였다. 이중맹검, 무작위, 그리고 각각 12주의 투약 기간을 갖는 교차 방식을 연구에 사용하였다. 각각의 투약기간 동안 topiramate 또는 lamotrigine을 적정하여 표적용량 300 mg/day을 투약하였다. 신경심리검사는 인지기능과 주관적 행동 효과를 측정하는 총 41개의 변수, 7개 종목으로 구성하였다. 검사는 각 투약기간의 끝에, 그리고 약물을 사용하지 않는 시기인 약물투약 전과 마지막 약물 중단 1개월 후에 시행하였다. 결과를 보면, lamotrigine은 19(46%)개 변수에서 유의한 보다 나은 기능을 보였으나 topiramate는 한 변수에서도 lamotrigine에 비해 좋은 기능을 보이지 않았다. 차이는 객관적인 인지기능뿐 아니라 주관적인 행동 측정에서도 관찰되었다. 약물투여가 없는 기간의 기능도 36(88%)개 변

수에서 topiramate 투약 때와 비교해 좋았고, 역시 topiramate 투약 때 더 나은 변수는 없었다. Meador와 그 연구 동료들¹³은 Meador 등¹²의 연구를 연장해서 투약 종료 후 이중맹검을 유지한 상태에서 주관적인 약물 선호를 조사하였다. 임상시험자 70%가 lamotrigine을 선호한 반면, 16%만이 topiramate를 선호했다. 14%에서는 한쪽 약물로의 선호를 보이지 않았다. lamotrigine을 선호하는 시험자는 객관적인 신경심리검사와 주관적인 행동 측정검사서 좋은 기능을 보여 상호 일치하는 결과를 보였으나, topiramate를 선호하는 시험자는 객관적 신경심리검사 상 인지장애를 보여 상호 일치하지 않는 결과를 보였다. 그런데, topiramate를 선호하는 시험자는 Profile of Mood States 설문지에서 불만이 적게 관찰되어, topiramate 선호가 topiramate의 기분에 대한 효과에 의한 것으로 추정된다.¹³

Salinsky 등¹⁴은 topiramate와 gabapentin의 인지 효과에 대해 비교하는 연구를 시행하였다. 40명의 건강한 자원자가 topiramate, gabapentin, 또는 위약의 12주 투약에 무작위 배정되었다. 용량은 점진적으로 10주에 걸쳐 최대 topiramate 400 mg/day, gabapentin 3,600 mg/day 또는 최대내성용량까지 증량되었다. 인지 검사는 약물 시작 전, 그리고 약물투여 12주 후(최고 용량에 도달한 후 최소 2주 후)에 시행되었다. 73명의 건강한 자원자의 검사결과로부터 만든 회귀방정식(regression equations)에 근거하여 검사-재검사 Z 점수(test-retest Z scores)가 계산되었다. 6개 표적 인지 측정(Digit Symbol, Story Recall, Selective Reminding, Controlled Oral Word Association) 중 4개에서 topiramate와 gabapentin 간과 topiramate와 placebo 간에 검사-재검사 Z 점수의 유의한 차이가 관찰되었는데, 항상 topiramate를 투약 받은 자원자 군에서 재검사시 인지기능이 떨어졌다. topiramate 효과는 큰 편이었고, 여러 개의 표적검사 평균 수치가 2 표준편차를 벗어나 기능이 떨어졌다. 그 반면, gabapentin에 의해서는 한 표적 검사만 의미 있는 영향을 받았다. 이러한 연구결과는 topiramate가 일상생활 및 직업활동에 영향을 미칠 만큼 큰 부정적 효과를 보일 수 있다는 것을 시사한다.

간질환자에서의 임상시험

Topiramate는 정신운동속도 느려짐, 주의력결핍, 언어 유창성에서의 문제, 기억감퇴 등과 같은 인지 부작용과 흔히 연관되고,^{2,17-20} 그 빈도는 10~40% 정도이다.^{21,22} Topiramate와 연관된 인지장애는 일반적으로 그 강도가

경도에서 중등도 정도이다.²³ 용량적정을 점진적으로 한 다던가 상대적으로 낮은 하루 용량을 사용하면 topiramate와 관련된 인지장애는 줄일 수 있는 것으로 보고 되고 있다.^{18,19,24}

인지기능의 장애는 topiramate의 단독요법 및 부가요법 임상시험에서 모두 관찰된다.^{23,25} 그러나, topiramate 단독요법에서 복합요법에 비해 인지장애의 발생빈도가 낮게 보고되고 있다.^{22,26} Lee 등²⁷은 난치성 간질환자에서 topiramate 부가요법 후 인지효과에 대한 연구를 하여 topiramate와 인지장애와의 연관성을 분명히 보여주었다. 그들은 22명의 topiramate를 사용하고 있는 환자에서 신경심리검사를 시행하고, 이어서 topiramate를 중단하고 다시 한번 신경심리검사를 시행하였다. 이때 유의미한 인지기능의 호전이 topiramate를 중단한 상태에서 관찰되었다. 또한 다른 16명의 환자에서 topiramate를 사용하기 전, 그리고 사용한 후에 신경심리검사를 시행하였는데, 여기에서도 topiramate를 사용한 후 의미 있게 인지기능이 떨어지는 것을 확인하였다. 두 군 모두에서 감퇴되는 인지기능은 언어유창성, 주의력/집중력, 사고속도(processing speed), 언어 기술(language skills), 지각(perception), 그리고 작업기억(working memory)이다.²⁷ 이러한 인지기능에 대한 topiramate의 효과는 100 mg/day 이하의 적은 하루 용량에서도 1년 추적검사에서 계속 관찰되어 장기간 지속되는 것 같다.²⁸

인지 부작용은 topiramate를 중단하는 원인이 될 수 있다.^{22,29,30} 전향적인 시판후 다기관 조사에서, topiramate를 투여 받은 16세 이상 부분간질 환자 596명 중 41.5%가 인지 부작용이 확인되었고, 인지부작용이 있었던 242명 중 21%가 topiramate를 중단했다.²² 가장 흔한 인지부작용은 정신운동 속도가 느려지는 것(psychomotor slowing)이었다. 정신운동 속도가 느려지는 것은 topiramate 단독치료를 받는 환자보다는 topiramate를 포함한 복합치료를 받는 환자에서 더 흔했다. 또한, 이는 인지부작용으로 topiramate를 중단했던 환자 중에서 가장 흔한 약물중단 이유였다.

시판전 임상시험에서는 topiramate를 빠른 적정속도 및 높은 표적용량으로 사용하여 높은 인지장애의 발생빈도를 보였다.^{31,32} 따라서 그 이후 연구에서는 느린 적정속도 및 낮은 표적용량을 사용하여 치료 함으로서 topiramate에 의한 인지장애를 줄이려는 노력이 시도되었다. Meador 등³³은 적정기간에 용량을 서서히 증가시키면 topiramate에 의한 인지장애를 줄일 수 있다고 보고하였다. 그들은 carbamazepine을 사용하고 있는 성인 부분간질환자에서

topiramate나 valproic acid을 부가 후 인지기능을 비교 분석하였다. Topiramate는 50 mg/day로 시작해서 8주 간에 걸쳐 표적용량 400 mg/day 또는 환자의 최대내성 용량까지 증량하였다. Valproic acid의 표적용량은 2,250 mg/day였다. 걱정이 끝난 후 12주의 유지기간을 가졌다. 신경심리검사는 투약 전, 적정 끝난 직후, 유지기간 끝 시기에 3차례 시행하였다. 유지기 끝 시기에 두 변수에서만(Symbol Digit Modalities Test and Controlled Oral Word Association Test) topiramate 추가 환자에서 의미 있게 떨어졌고, 이를 제외한 다른 신경심리검사에서는 valproic acid군과 비슷한 효과를 보였다.³³ 또한 topiramate의 인지 효과는 약물적정이 끝난 직후가 제일 커서 유지기 끝 시기에는 오히려 적정 직후 보다 호전되는 양상을 보였다. 이는 적정기간에 용량증량 속도를 늦추면 topiramate의 인지 부작용을 줄일 수 있다는 것을 시사해 준다. Aldenkamp 등³⁴은 Meador 등³³보다 적정 속도를 더 늦추어 임상연구를 하였다. 그들은 carbamazepine 단독치료 중인 53명의 환자에게 topiramate나 valproic acid를 부가하여 비교하였다. 빠른 적정속도로 인해 발생하는 부작용의 위험을 줄이기 위해서 topiramate는 용량 25 mg/day로 시작해서 주당 25 mg/day씩 증량하였고, 표적용량은 200~400 mg/day였다. Valproic acid의 표적용량은 1,800 mg/day였다. 신경심리검사는 언어학습 및 유지(verbal learning and retention), 단순 및 선택 반응시간(simple and selective reaction time), 주의력, 시각추적작업(visual searching task), 그리고 정신운동속도 등이 포함되었다. 투약전과 투약 20주 후에 시행한 검사를 비교한 결과, 두군 간의 차이는 적었다. 10개의 인지 검사 중 한 개에서만(a test on short-term verbal memory: Rey Auditory Verbal Learning) topiramate군이 나뉘었다. 투약전과 투약 후 8주(적정기간의 끝 시기)에 시행한 검사를 비교했을 때도 단기간 언어기억(short-term verbal memory), 즉 단어 인식(recognition of words)에서만 topiramate 군이 저하된 기능을 보였다.³⁴

Mula 등⁷은 topiramate를 복용하는 431명의 간질환자에서 단어찾기 어려움(word-finding difficulties)을 조사하였다. 31명(7.2%)에서 단어찾기 어려움이 있었다. 단순부분발작(OR=6.7, $p<0.007$), 왼쪽 편파 뇌파 간질 초점(OR=5.2, $p<0.021$)이 단어찾기 어려움과 의미있게 연관성이 있었다. 따라서 단어찾기 어려움은 약물 적정 스케줄과는 상관없이 특이 생물학적 취약성을 갖는 일부 환자에서 발생하는 것 같다. 이 같은 언어유창성의 어려움

은 topiramate에 비교적 특이적인 것 같고, 다른 항간질 약에서는 거의 관찰되지 않는다.²

Topiramate와 연관된 인지장애는 몇몇 새로운 항간질 약보다 전체적으로 다소 더 심한 것 같다. Blum 등³⁰은 topiramate나 lamotrigine를 carbamazepine이나 phenytoin를 복용하는 성인 부분간질환자에게 8주의 적정기간에 걸쳐 표적용량까지 부가하고, 그 다음 8주는 약물 용량을 변화시키지 않고 유지하였다. 여러 종류의 신경심리검사를 약물 부가하기 전과 부가하고 난 후(유지기의 끝 시기) 시행하여 그 결과를 비교, 그 변화량을 topiramate나 lamotrigine 군에서 차이가 있는지 분석하였다. topiramate 부가한 환자에서 인지기능의 변화량이 lamotrigine 군보다 많았으며, 그 결과 topiramate 군에서 인지기능이 의미 있게 떨어져 있었다($p < 0.05$).³⁰ Fritz 등³⁵은 난치성 간질 41명에서 topiramate와 tiagabine의 부가요법 후 신경심리검사를 투약 전, 적정기간 3개월 끝난 후, 그 다음 유지기 3개월 끝난 후 각각 시행하여 그 결과를 비교하였다. Topiramate 환자군에서만 언어유창성, 작업기억, 그리고 visual block tapping 등의 이마엽-관련 인지기능이 의미 있게 떨어져 있었다.³⁵ Kockelmann 등³⁶은 간질수술전 검사를 받기 위해 입원한 난치성 간질 환자 20명에서 topiramate를 중단 후 언어유창성 및 작업기억과 같은 이마엽 관련 인지기능이 의미 있게 호전되는 것을 관찰하였다. Topiramate나 levetiracetam를 투여한 후 6개월간의 임상시험 결과를 비교하였을 때, 인지 관련 불만의 빈도도 topiramate 군에서 현저히 높았다($p < 0.05$).²⁹

Topiramate와 관련된 인지부작용의 위험도는 정신과적 사건의 과거 병력이 있던 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 더 높은 것 같다.²² 전향적인 시판후 다기관 조사에서, 부가적으로 topiramate를 투여 받은 16세 이상 간질환자 596명 중 41.5%가 인지 부작용이 확인되었는데, 이 인지부작용과 의미 있게 연관된 예측인자로 과거 정신과적 병력이 제시되었다($p < 0.05$).

Topiramate의 인지 효과에 대한 기전

Topiramate에 의한 인지 장애의 기전으로는 topiramate가 대뇌겉질에서 GABA성 활동을 변화시킴으로서 초래될 것이란 가설이 제기되고 있다. Topiramate를 포함한 많은 항간질약이 대뇌겉질, 특히 이마엽 겉질의 GABA 농도를 증가시킨다.^{37,38} 이마엽겉질(prefrontal cortex)에서의 GABA성 기능장애는 정신운동 속도를 저하시켜 Broca 영역을 포함하는 이마엽의 뒤가쪽 영역(dor-

solateral area)에서 담당하는 기능의 장애를 초래하게 되어 말을 하는데 지장을 야기한다. GABA성 신경전달에 작용하지 않는 항간질약, 예를 들면, lamotrigine 같은 약제를 사용하면, 인지 행동 장애는 훨씬 적게 나타난다.³⁹

Functional MRI 검사를 통해, topiramate 치료 후 이마엽겉질에서의 정보처리과정이 혼란을 일으켜 분열되는 것이 확인되었다.^{40,41} 이것은 이마엽겉질의 기능을 평가하는 Stroop 검사를 이용하여 이전에 확인된 바 있다.⁴² 이 Stroop 검사는 수행작업에 방해되는 자극을 억제할 수 있는 능력을 평가하도록 고안되었다. 피검자에게 색깔 있는 단어가 제시되고, 단어의 색깔을 무엇인지 묻는다. 단어의 색깔은 단어의 의미와는 다른 색깔이다. 예를 들면, ‘빨강’이란 단어를 파란색깔로 만들어 제시한다. 피검자는 색깔있는 단어를 읽는 것을 억제하고, 즉, 단어의 의미를 무시하고 단어의 색깔만을 대답해야 한다. 이 검사의 수행은 이마엽겉질에 의해 인지유연성(cognitive flexibility), 주의력과 수행기능, 또한 앞띠겉질(anterior cingulate cortex)에 의해 잘못을 발견해 내는 능력을 평가하는 일반적 지수(general index)로 여겨진다. 건강한 사람에서는 Stroop 검사를 수행하는 동안 앞의 두 뇌영역이 선택적으로 활성화되는데, 이는 fMRI로 확인할 수 있다. 그러나 topiramate 처치 후에는 이전과 같은 두 뇌영역에서의 활성이 혼란 분열되어 뇌 겉질의 활성이 좀 더 이질적인 양상을 보인다.^{40,41}

결론

Topiramate는 다양한 작용기전의 강력한 새로운 항간질약으로 인지장애를 초래할 수 있다. Topiramate와 연관된 인지장애는 주로 언어유창성, 단어찾기, 작업기억 등 이마엽 기능과 관련되어 있다. 그 빈도는 10~40% 정도이며, 인지장애의 정도는 경도에서 중등도 정도이다. 그러나, 이러한 인지장애의 어느 정도가 topiramate의 용량과 용량증량 속도와 관련되어 있는지는 확실하지 않지만, 느린 적정 속도 및 낮은 표적용량이 topiramate에 의한 인지장애를 줄일 수 있다.

REFERENCES

1. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001;357:216-22.
2. Brunbech L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy. A comparative review of newer versus older agents. *Drugs* 2002;62:593-604.
3. Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. *Epilepsy*

- Res* 1995;22:65-95.
4. Pritivera M, Fincham R, Penry J, *et al.* Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000 mg daily dosage. *Neurology* 1996;46:1678-83.
 5. Löscher W. New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol* 1998;342:1-13.
 6. Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 2):18-22.
 7. Mula M, Trimble MR, Thompson P, Sander JW. Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology* 2003;60:1104-7.
 8. Dodrill CB. Problems in the assessment of cognitive effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992;33(Suppl 6):29-32.
 9. Dodrill CB. Neuropsychological aspects of epilepsy. *Psychiat Clin NAm* 1992;15:383-94.
 10. Cochrane HC, Anthony GM, Baker GA, *et al.* Neuropsychological outcomes in randomized controlled trials of antiepileptic drugs: a systematic review of methodology and reporting standards. *Epilepsia* 1998;39:1088-97.
 11. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, *et al.* Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999;52:321-7.
 12. Meador KJ, Loring DW, Vahle VJ, *et al.* Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology* 2005;64:2108-14.
 13. Werz MA, Schoenberg MR, Meador KJ, *et al.* Subjective preference for lamotrigine or topiramate in healthy volunteers: Relationship to cognitive and behavioral functioning. *Epilepsy Behav* 2006;8:181-91.
 14. Salinsky MC, Storzbach D, Spencer DC, *et al.* Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology* 2005;64:792-8.
 15. Aldenkamp AP. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 2000;54:271-2.
 16. Lhatoo SD, Sander JW, Wong IC. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 2000;54:270-2.
 17. Guerrini R, Parmeggiani L. Topiramate and its clinical applications in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:811-23.
 18. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav* 2004;5:716-21.
 19. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijns R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 4):21-9.
 20. Burton LA, Harden C. Effect of topiramate on attention. *Epilepsy Res* 1997;27:29-32.
 21. Tatum WO, French JA, Faught E, *et al.* PADS Investigators. Post-marketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001;42:1134-40.
 22. Kanner AM, Wu J, Faught E, *et al.* A past psychiatric history may be a risk factor for topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events. *Epilepsy Behav* 2003;4:548-52.
 23. Topamax® (topiramate tablets and sprinkle capsules): US prescribing information. Titusville (NJ): Ortho-McNeil Neurologics Inc., 2007 Mar
 24. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, *et al.* Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:659-63.
 25. Topamax 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg tablets and sprinkle capsule 15, 25 or 50 mg: summary of product characteristics. High Wycombe, UK: Janssen-Cilag Ltd, 2006.
 26. Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. *Epilepsia* 1997;38:294-300.
 27. Lee S, Sziklas V, Andermann F, *et al.* The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:339-47.
 28. Lee HW, Jung DK, Suh CK, *et al.* Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: a 1-year follow up. *Epilepsy Behav* 2006;8:736-41.
 29. Bootsma HPR, Aldenkamp AP, Diepman L, *et al.* The effect of antiepileptic drugs on cognition: patient perceived cognitive problems of topiramate versus levetiracetam in clinical practice. *Epilepsia* 2006;47(Suppl 2):24-7.
 30. Blum D, Meador K, Biton V, *et al.* Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. *Neurology* 2006;67:400-6.
 31. Reife RA, Pledger GW. Topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsy: pooled analysis of data from five double-blind, placebo-controlled trials. *Epilepsia* 1997;38(Suppl 1):S31-3.
 32. Pritivera M, Fincham R, Penry J, *et al.* Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology* 1996;46:1678-83.
 33. Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF, *et al.* Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology* 2003;60:1483-8.
 34. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, *et al.* A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000;41:1167-78.
 35. Fritz N, Glogau S, Hoffmann J, *et al.* Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6:373-81.
 36. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of Topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2003;54:171-8.
 37. Kuzniecky R, Hetherington H, Ho S, *et al.* Topiramate increases cerebral GABA in healthy humans. *Neurology* 1998;51:627-9.
 38. Petroff OA, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Topiramate rapidly raises brain GABA in epilepsy patients. *Epilepsia* 2001;42:543-8.
 39. Aldenkamp AP, Baker G. A systematic review of the effects of lamotrigine on cognitive function and quality of life. *Epilepsy Behav* 2001;2:85-91.
 40. Aldenkamp AP, Bodde N. Behaviour, cognition and epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005;112(Suppl 182):19-25.
 41. Jansen JFA, Aldenkamp AP, Marian Majoie HJ, *et al.* Functional MRI reveals declined prefrontal cortex activation in patients with epilepsy on topiramate therapy. *Epilepsy Behav* 2006;9(1):181-5.
 42. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reaction. *J Exp Psychol* 1935;1:643-62.